

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 727**

21 Número de solicitud: 201031273

51 Int. Cl.:

C07D 239/74 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

20.08.2010

43 Fecha de publicación de la solicitud:

16.03.2012

Fecha de la concesión:

14.01.2013

45 Fecha de publicación de la concesión:

24.01.2013

73 Titular/es:

**UNIVERSIDAD DE MURCIA
AVDA. TENIENTE FLORESTA S/N
30003 MURCIA (Murcia) ES**

72 Inventor/es:

**VICENTE SOLER, José Jesús;
CHICOTE OLALLA, María Teresa y
MARTÍNEZ MARTÍNEZ, Antonio Jesús**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

54 Título: **NUEVAS SALES DE 3-ALQUIL O 3-ARIL-1,2-DIHIROQUINAZOLINIO Y PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE LAS MISMAS.**

57 Resumen:

Nuevas sales de 3-alquil o 3-aril-1,2-dihidroquinazolinio y procedimiento de obtención de las mismas, con rendimientos del 70 al 95%, que es de aplicación general, adecuada y no requiere el coste adicional que supone el uso de recursos técnicos especiales.

ES 2 376 727 B1

DESCRIPCIÓN

Nuevas sales de 3-alkil o 3-aryl-1,2-dihidroquinazolinio y procedimiento de obtención de las mismas

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a nuevas sales derivadas de quinazolina, concretamente a nuevas sales de 3-alkil o 3-aryl-1,2-dihidroquinazolinio, y a su procedimiento de obtención.

Antecedentes de la invención

- 10 Se conocen multitud de derivados de quinazolininas con potentes propiedades anticonvulsivas, antiinflamatorias, diuréticas, antibacterianas, antivirales, antituberculosas, broncodilatadoras, antidepresivas, antimalaria o anticancerígenas, por lo que describir nuevos derivados, su método de preparación y compuestos intermedios útiles, implica incentivos económicos en cuanto a su potencial interés en la
- 15 industria agroquímica y/o farmacéutica, así como su uso en terapia (J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* 2003, 20 476; A. C. Tinker, et al. *J. Med. Chem.* 2003, 46, 913; L. Kubicová et al. *Molecules* 2003, 8, 756; E. Mikiciuk-Olasik, et al. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* 2004, 337, 239; J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* 2008, 25, 166; J. C. Walton, et al. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 4934; Sang-Hun Jung, et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2010, 18,
- 20 1555; J. Y. Lee, et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010, 20, 38).

- Se han descrito diversos métodos para preparar quinazolininas y derivados de estas. La presencia de heterociclos derivados de quinazolina y quinazolinona en multitud de alcaloides naturales con actividad biológica tales como vasicina, evodiamina o
- 25 rutaecarpina entre otros, ha impulsado la búsqueda de nuevos métodos de síntesis en los últimos años. Aunque algunos de los métodos descritos hasta el momento presentan claros avances técnicos, empleando nuevas rutas sintéticas, activación por microondas o recurriendo a procesos catalíticos, éstos no representan innovaciones químicas destacables en la síntesis de estos productos. Los principales métodos de
- 30 síntesis de quinazolininas quedan recogidos en las siguientes referencias bibliográficas: J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* 2003, 20 476; P. J. Guiry, et al. *Tetrahedron* 2005, 61 10153; J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* 2008, 25, 166; J. C. Walton, et al. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 4934.

- Usando diferentes agentes reductores se han descrito algunos métodos para convertir quinazolinas en dihidroquinazolinas. En ningún caso se trata de un procedimiento general y adecuado para obtener 1,2-dihidroquinazolinas, debido en primer lugar a que estas son menos accesibles que sus 1,4- y 3,4-dihidro isómeros, y a que las 1,2-
- 5 dihidroquinazolinas tienen una clara tendencia a sufrir procesos de deshidrogenación (J. Bergman, et al. *Tetrahedron* 1986, 42, 3697). Así, se ha descrito la obtención de 1,4- y 3,4-dihidroquinazolinas mediante hidrogenación catalítica (W. L. F. Armarego, *J. Chem. Soc.* 1961, 2697). La reducción empleando $\text{LiAlH}_4/\text{NaBH}_4(\text{aq.})$ o BH_3/THF seguido del tratamiento con HCl al 20 %, resultaba con la obtención de 1,2,3,4-
- 10 tetrahidroquinazolinas, o de 3,4-dihidroquinazolinas si se realiza con BH_3/THF en disolución etanólica (E. J. Walsh, et al. *J. Heterocycl. Chem.* 1965, 2, 157; T. Kudo, et al. *Yakugaku Zasshi* 1979, 12, 1240). No fue hasta 1978 cuando se describió la preparación de la 1,2-dihidroquinazolina por reducción de quinazolina con NaBH_4 en presencia de ácido trifluoroacético (R. A. Osteryoung, et al. *J. Org. Chem.* 1979, 44,
- 15 1719). Posteriormente, Maryanoff en un intento de preparar 1,2-dihidroquinazolina usando como agente reductor TFA/THF obtuvo el producto de reducción 1,2,3,4-tetrahidroquinazolina y orto-(metilamino)bencilamina generada por apertura del anillo de quinazolina (B. E. Maryanoff, et al. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 355).
- 20 Los métodos descritos hasta el momento para preparar 1,2-dihidroquinazolinas requieren costosas transformaciones químicas y además no representan métodos de aplicación general para su preparación. Entre ellos, destacan aquellos ejemplos que emplean fenil isocianatos y fenil isotiocinatos (E. C. Taylor, et al. *J. Org. Chem.* 1962, 27, 2622), benzonitrilos (J. Bergman, et al. *Tetrahedron* 1986, 42, 3697; L. Streckowski,
- 25 et al. *Tetrahedron* 1986, 42, 3607 y *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 4265; Jiarong Li, CN101190899 A, 2008), aril benzamidas y aril tiobenzamidas (L. Kubicová, et al. *Molecules* 2003, 8, 756), benzamidinas (A. C. Tinker, et al. *J. Med. Chem.* 2003, 46, 913, H. Nakamura, et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2004, 12, 3529, H. C. Carrington, et al. *J. Chem. Soc.* 1955, 2527; N. Frinch, et al. *J. Org. Chem.* 1971, 36, 1463; A. Walser, et
- 30 al. *J. Org. Chem.* 1971, 36, 1475), benzoil hidracidas (F. Fülöp, et al. *Tetrahedron*, 1992, 48, 1463, S. S. Chavan, *Spectrochim. Acta A* 2009, 74, 1100), y aril oximas (J. C. Walton, et al. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 4934; E. Mikiciuk-Olasik, et al. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* 2004, 337, 239; D. Korbonits, et al. *J. Chem Soc. Perkin I* 1986, 2163; L. H. Sternbach, et al. *J. Org. Chem.* 1965, 30, 3957, S. S. Chavan,

Spectrochim. Acta A 2009, 74, 1100; F. Heaney, et al. *Org. Biomol. Chem.* 2005, 3, 4351). También se han descrito algunos métodos que hacen uso de reactivos organometálicos de Li o Mg (J. Bergman, et al. *Tetrahedron* 1986, 42, 3697; L. Strekowski, et al. *J. Heterocyclic Chem.* 1989, 26, 923; L. Strekowski, et al. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 4265; J. Bergman, et al. *Org. Biomol. Chem.* 2003, 1, 367). Entre los derivados preparados hasta el momento cabe destacar la obtención de 1,2-dihidroquinazolininas por reacción de la O-fenil oxima de 1-(2-aminofenil)etanona con aldehídos empleando radiación de microondas, no tratándose de un método general de preparación (J. C. Walton, et al. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 4934).

10

Desde que Schöpf en 1936 preparó la primera sal conocida de 1,2-dihidroquinazolinio a partir de 2-aminobenzaldehído, alilamina, formaldehído y ácido pícrico (C. Schöpf, et al. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* 1936, 523), se han descrito tan solo unos pocos procesos de alquilación y arilación. Se trata de métodos de limitada aplicación para preparar sales de quinazolinio. Entre ellos, se han obtenido sales de 1,2-dihidroquinazolina a partir de orto-aminobenzamida, acetona y ácido clorhídrico H. C. Carrington, et al. *J. Chem. Soc.* 1955, 2527), como también a partir de una sal de 2-vinilindazolinio, metanol y ácido pícrico (J. Elguero, et al. *Tetrahedron* 1993, 11305), o a partir de la 3-oxo-1,2-dihidroquinazolina y dimetil acetilendicarboxilato (F. Heaney, et al. *Org. Biomol. Chem.* 2005, 3, 4351). La limitada aplicación de estos métodos a los casos descritos remarca las limitaciones de estos procedimientos para preparar sales derivadas de 1,2-dihidroquinazolininas.

En general, los procedimientos descritos para la obtención de 1,2-dihidroquinazolininas y sus sales son procesos costosos que requieren el uso de recursos técnicos especiales, tales como la necesidad de trabajar en atmósfera inerte, con microondas, o recurrir al uso de reactivos poco accesibles como son compuestos organometálicos de magnesio o litio en algunos de los casos. Además, no se ha descrito en la bibliografía una ruta sintética de aplicación general e inmediata para preparar 1,2-dihidroquinazolininas. De hecho, los procedimientos se limitan a un escaso campo de aplicación, siendo en muchos casos los ejemplos descritos, ejemplos únicos.

Por tanto, dada la gran importancia a nivel agroalimentario y farmacológico de los productos derivados de quinazolina, sería conveniente disponer de métodos de

síntesis de aplicación general para preparar derivados de 1,2-dihidroquinazolininas, que fueran mas económicos, menos contaminantes y de sencilla aplicación.

SUMARIO

- 5 La presente invención proporciona nuevas sales derivadas de 1,2-dihidroquinazolina, así como un procedimiento para la obtención de éstas, aplicable a todos los compuestos descritos en la presente memoria, que no requiere el coste adicional que supone el uso de recursos técnicos especiales. Más concretamente, se refiere a sales de 3-alkil o 3-aril-1,2-dihidroquinazolinio y a un procedimiento de obtención de éstas
10 mediante la reacción de *orto*-amino(imino)fenilen compuestos con compuestos carbonílicos, principalmente aldehídos, en medio ácido.

DEFINICIONES

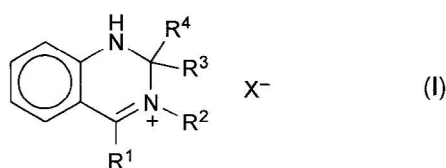
- Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término "alquilo" se refiere a un radical
15 hidrocarbonado saturado monovalente de cadena lineal, ramificada o cíclica, que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes del grupo que consiste en -OR, -SR, -NR₂, halógeno, -CN, -C(R)=CR₂, -CCR.
- 20 El término "arilo" se refiere a fenilo, o a cualquiera de sus derivados, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes del grupo que consiste en -OR, -SR, -NR₂, halógeno, -CN, -C(R)=CR₂, -CCR.

En las definiciones anteriores R se refiere a hidrógeno, alquilo o arilo.

25

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

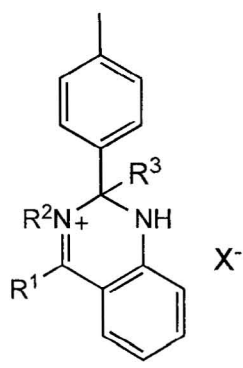
En un primer aspecto de la invención se proporcionan nuevas sales de 1,2-hidroquinazolinio sustituidas de fórmula general (I):



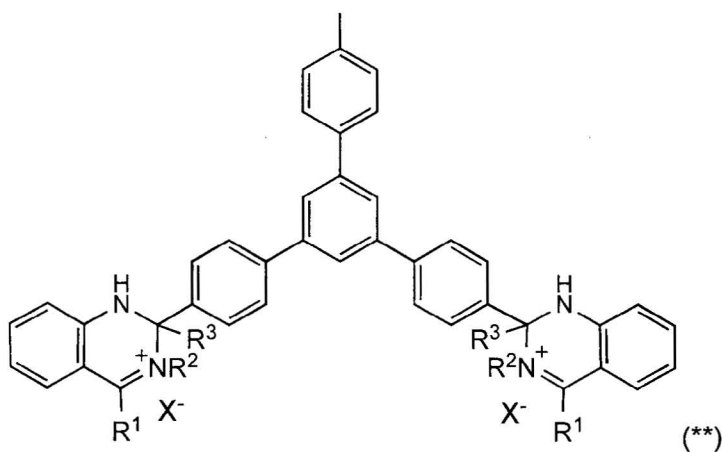
30

en la que:

- X^- es $CF_3SO_3^-$, BF_4^- , PF_4^- o 2,4,6-trinitrofenolato; y
- (A) R^1 es H, R^2 es 2,6-dimetilfenilo, R^3 es metilo y R^4 es metilo.
- (B) R^1 y R^3 son H, y R^2 y R^4 pueden ser iguales o distintos y cada uno es alquilo o
- 5 arilo.
- (C) R^1 es metilo, R^2 es alquilo, R^3 es H y R^4 es alquilo, arilo o ferrocenilo.
- (D) R^4 es el grupo (*) y los grupos R^1 , R^2 y R^3 son cualquiera de los indicados en (B) o (C) con la condición de que R^1 , R^2 y R^3 deben ser iguales en la fórmula (I) que en (*).



- (E) R^4 es el grupo (**) y los grupos R^1 , R^2 y R^3 son cualquiera de los indicados en (B) o (C) con la condición de que R^1 , R^2 y R^3 deben ser iguales en la fórmula (I) que en (**).



15

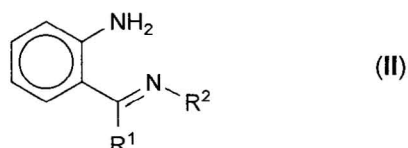
Los compuestos preferidos de fórmula (I), incluyen aquellos en los que:

- X^- es $CF_3SO_3^-$; y

- cuando R^1 es hidrógeno, R^2 es 2,6-dimetilfenilo, R^3 es metilo y R^4 es metilo.
- cuando R^1 es hidrógeno, R^2 es 2,6-dimetilfenilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es 4-metilfenilo,
- 5 - cuando R^1 es hidrógeno, R^2 es 2,6-dimetilfenilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es metilbencilo,
- cuando R^1 es hidrógeno, R^2 es 4-metilfenilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es 4-metilfenilo,
- 10 - cuando R^1 es hidrógeno, R^2 es 4-metilfenilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es metilbencilo,
- cuando R^1 es hidrógeno, R^2 es ciclohexilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es 4-metilfenilo,
- cuando R^1 es hidrógeno, R^2 es ciclohexilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es metilo,
- 15 - cuando R^1 es metilo, R^2 es ciclohexilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es 4-metilfenilo,
- cuando R^1 es metilo, R^2 es ciclohexilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es metilbencilo,
- 20 - cuando R^1 es metilo, R^2 es ciclohexilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es metilo,
- cuando R^1 es metilo, R^2 es ciclohexilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es ferrocenilo,
- cuando R^1 es metilo, R^2 es metilbencilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es 4-metilo,
- 25 - cuando R^1 es hidrógeno, R^2 es 4-metilfenilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es el grupo (*), definido anteriormente, en el que R^1 es hidrógeno, R^2 4-metilfenilo y R^3 hidrógeno,
- cuando R^1 es metilo, R^2 es ciclohexilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es el grupo (*), definido
- 30 anteriormente, en el que R^1 es metilo, R^2 es ciclohexilo y R^3 hidrógeno
- cuando R^1 es metilo, R^2 es ciclohexilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es el grupo (**), definido anteriormente, en el que R^1 es metilo, R^2 ciclohexilo y R^3 hidrógeno.

En un segundo aspecto de la invención se proporciona un método de obtención de las sales de 1,2-hidroquinazolinio presentadas anteriormente. Dicho procedimiento comprende las siguientes etapas:

- 5 a) Proporcionar un *orto*-amino(imino)fenileno compuesto de fórmula general (II)



en la que R^1 y R^2 son como se ha definido previamente en relación a la fórmula (I).

10

Estos compuestos de fórmula (II) son productos que se pueden sintetizar mediante procedimientos bien conocidos en el campo de la síntesis orgánica a partir de productos comercialmente disponibles y accesibles económicamente (véase, A. A. Donopoulos, et al. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 2002, 3290, V. Levacher, et al. *Org. Lett.* 2003, 5, 3061).

15

- b) Hacer reaccionar un derivado de *orto*-amino(imino)fenileno, de fórmula general (II), en solución en diclorometano con un compuesto de fórmula (III)



20

en la que R^3 y R^4 son como se ha definido previamente en relación a la fórmula (I). En el caso de que $R^3 = R^4 = CH_3$, es decir en el caso de que (III) sea acetona, se emplea ésta como disolvente en lugar de diclorometano.

25

- c) Añadir a la mezcla de reacción compuesta por los compuestos de fórmula (II) y (III), un derivado de un compuesto de fórmula (IV) soluble en disolventes orgánicos;



30

en la que X es $CF_3SO_3^-$, BF_4^- , PF_4^- o 2,4,6-trinitrofenolato.

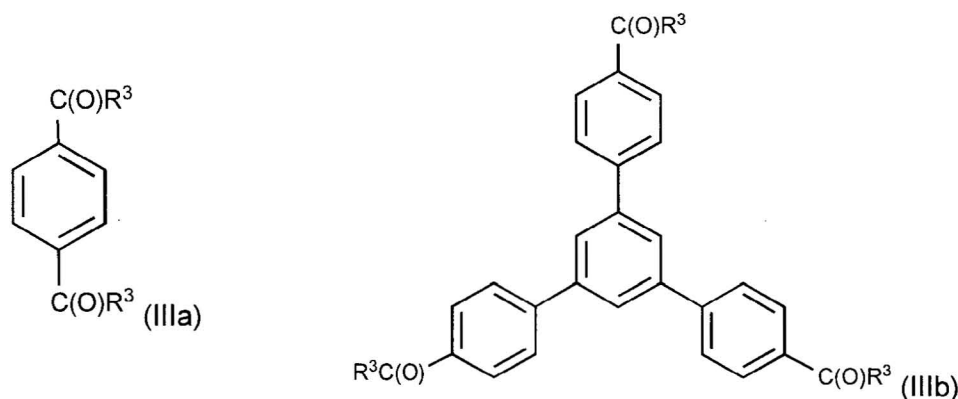
d) Aislar el compuesto de fórmula (I) formado y purificar mediante cualquier método conocido por un experto en la materia, como, por ejemplo, cristalización.

- 5 Para efectuar el procedimiento de la invención, se agita la solución conteniendo los compuestos de fórmula (II), (III) y (IV) a temperatura ambiente por un tiempo comprendido entre 1-24 horas. El producto final se obtiene por evaporación del disolvente utilizado y cristalización en una mezcla de disolventes orgánicos adecuados o por evaporación del disolvente de reacción.

10

El procedimiento de la invención se lleva a cabo utilizando exceso de los compuestos de fórmula (III) (2 a 300%; en el caso de que (III) sea acetona, se usa esta como disolvente), y de fórmula (IV) (5 a 10%).

- 15 En el procedimiento anterior, para la obtención de las sales de fórmula (I) que contienen los grupos (*) o (**) presentados anteriormente, en la etapa b) en lugar de emplearse el compuesto de fórmula (III) se emplean los compuestos de fórmulas (IIIa) o (IIIb), respectivamente:



en las que R^3 es como se ha definido previamente en relación a los grupos (*) y (**)

20

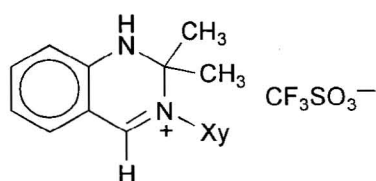
Así, cuando en el procedimiento presentado anteriormente se usa el compuesto de fórmula (IIIa) en lugar del compuesto de fórmula (III) se obtienen las sales de fórmula (I) que contienen el grupo (*). Cuando se usa el compuesto de fórmula (IIIb) en lugar del compuesto de fórmula (III) se obtienen las sales de fórmula (I) que contienen el grupo (**).

25

- El procedimiento de obtención de las sales de 1,2-dihidroquinazolinio de fórmula general (I) proporcionado por la presente invención permite obtener dichos productos con mejores rendimientos globales que los obtenidos hasta ahora mediante los métodos descritos en la bibliografía. En la mayoría de los casos se encuentran
- 5 rendimientos que van del 70 al 95 %. Esto permite en gran medida la reducción de los residuos formados y la recuperación de los disolventes usados, lo que favorece el balance económico global del proceso frente a otros procedimientos descritos con anterioridad.
- 10 A continuación, se presentan dos ejemplos, destinados a ilustrar adicionalmente la invención, y no se deben tener en cuenta como limitantes del alcance de ésta.

Ejemplos

- 15 Ejemplo 1- Triflato de 1,2-dihidro-2,2-dimetil-3-(2,6-dimetilfenil)quinazolinio



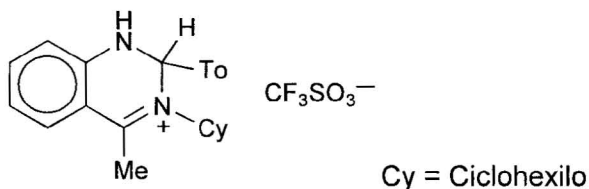
Xy = 2,6-dimetilfenilo

- A una disolución del compuesto (II) cuando R¹ es hidrógeno y R² es 2,6-dimetilfenilo (260 mg, 1,1591 mmol) en acetona (5 ml), se le añade ácido trifluorometano sulfónico comercial (105 µl, 1,2033 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 min obteniendo una disolución naranja. Se evapora el disolvente hasta aprox. 1 ml y se adiciona dietileter previamente enfriado a 0 °C (25 ml). La suspensión resultante se agita a 0 °C durante 15 min y se filtra. El sólido obtenido se
- 25 lava con dietileter previamente enfriado a 0 °C (3 x 5 ml) y se seca a vacío para obtener el producto del título como un sólido naranja (408,5 mg, 0,9856 mmol, 85 %). P.F: 100 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ 1,67 (s, 6 H), 2,29 (s, 6 H), 6,91 (dt, 1 H), 7,21 (d, 2 H), 7,32 (m, 2 H) 7,59 (ddd, 1 H), 7,64 (d, 1 H), 8,28 (s, 1 H, H4), 8,45 (br s, 1 H). ¹³C{¹H} NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ 18,6 (CH₃), 24,3 (CH₃), 75,9 (C), 114,9 (C), 117,0 (CH), 120,3 (q, C), 121,8 (CH), 129,6 (CH), 130,3 (CH) 132,7 (CH), 134,9 (C), 138,6 (C), 141,3 (CH), 147,9 (C), 160,5 (CH). IR (Nujol, cm⁻¹): ν(NH) 3231, ν(C=N + C=C) 1630, 1595, 1584, 1563. HRMS (ESI) m/z calcd
- 30

para $C_{18}H_{21}N_2 [M]^+$, 265.1699; encontrado 265.1698. Anal. calcd para $C_{19}H_{21}F_3N_2O_3S$: C, 55,06; H, 5,11; N, 6,76; S, 7,74. Encontrado: C, 55,06; H, 5,04; N, 6,70; S, 7,94.

Ejemplo 2-Triflato de 1,2-dihidro-2-(4-metilfenil)-3-ciclohexilquinazolinio

5

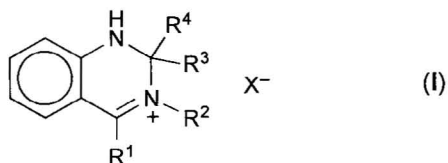


A una disolución del compuesto (II) cuando R^1 es metilo y R^2 es ciclohexilo (200 mg, 0,9245 mmol) en diclorometano (15 ml) se añade *orto*-metilbenzaldehido comercial (110 μ l, 0,9302 mmol). Tras agitar durante 15 min se añade ácido trifluorometano sulfónico comercial (82 μ l, 0,9397 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 h. La disolución amarilla resultante se concentra a vacío hasta sequedad obteniendo un residuo viscoso, que se lava con una mezcla de diclorometano/dietileter 1:20 (3 x 21 ml). Secando el aceite resultante a vacío se obtiene el producto del título como un producto sólido color amarillo (376,8 mg, 0,7744 mmol, 84 %).

P.F.: 78 °C. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): δ 1,12-2,03 (varios m, 10 H), 4,37 (m, 1 H), 6,78 (m, 2 H), 6,94 (d, 1 H), 7,05 (d, 2 H), 7,21 (d, 2 H), 7,36 (t, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 8,34 (s br). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100,8 MHz, $CDCl_3$, 25 °C, TMS): δ 17,9 (CH₃), 21,0 (CH₃), 24,2 (CH₂), 25,0 (CH₂), 25,3 (CH₂), 29,8 (CH₂), 32,2 (CH₂), 64,2 (CH), 65,3 (CH), 116,1 (C), 117,5 (CH), 120,0 (CH), 120,5 (q, $^1J_{CF}$ = 319,6 Hz, TfO), 126,1 (*orto*-To o *meta*-To), 129,0 (CH), 129,4 (CH), 132,7 (C), 138,9 (CH), 139,3 (C), 145,3 (C), 168,0 (C). IR (Nujol, cm^{-1}): $\nu(NH)$ 3262, $\nu(C=N + C=C)$ 1621, 1590, 1557. HRMS (ESI) m/z calcd para $C_{22}H_{27}N_2 [M]^+$, 319,2169; encontrado 319,2173. Anal. calcd para $C_{23}H_{27}F_3N_2O_3S \cdot H_2O$: C, 56,78; H, 6,01; N, 5,76; S, 6,59. Encontrado: C, 56,35; H, 6,00; N, 5,87; S, 6,92.

REIVINDICACIONES

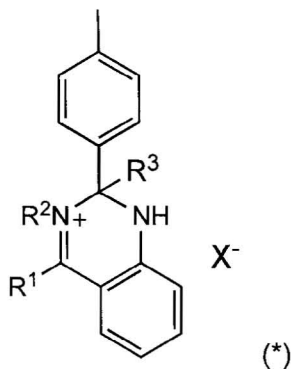
1. Una sal de 1,2-hidroquinazolinio sustituida de formula general (I)



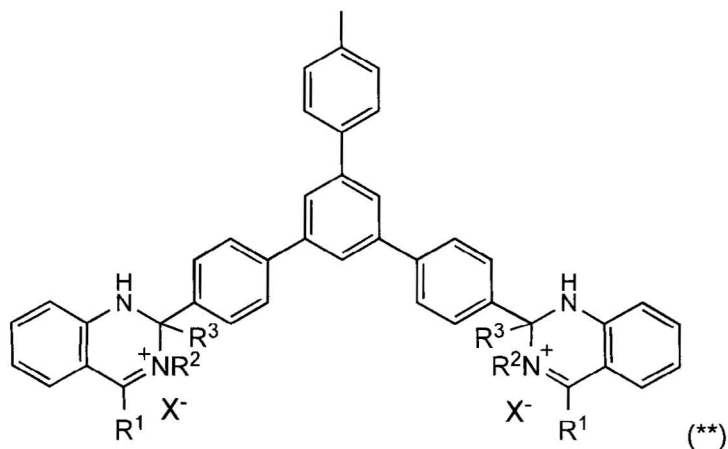
5

en la que:

- X^- es $CF_3SO_3^-$, BF_4^- , PF_4^- o 2,4,6-trinitrofenolato; y
- 10 - (A) R^1 es H, R^2 es 2,6-dimetilfenilo, R^3 es metilo y R^4 es metilo.
- (B) R^1 y R^3 son H, y R^2 y R^4 pueden ser iguales o distintos y cada uno es alquilo o arilo.
- (C) R^1 es metilo, R^2 es alquilo, R^3 es H y R^4 es alquilo, arilo o ferrocenilo.
- (D) R^4 es el grupo (*) y los grupos R^1 , R^2 y R^3 son cualquiera de los indicados en (B)
- 15 o (C) con la condición de que, R^1 , R^2 y R^3 deben ser iguales en la fórmula (I) que en (*).



- (E) R^4 es el grupo (**) y los grupos R^1 , R^2 y R^3 son cualquiera de los indicados en (B)
- 20 o (C) con la condición de que, R^1 , R^2 y R^3 deben ser iguales en la fórmula (I) que en (**).



2. Una sal de 1,2-dihidroquinazolinio según la reivindicación 1, en la que:

5 - X^- es $CF_3SO_3^-$; y

- cuando R^1 es hidrógeno, R^2 es 2,6-dimetilfenilo, R^3 es metilo y R^4 es metilo.

10 - cuando R^1 es hidrógeno, R^2 es 2,6-dimetilfenilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es 4-metilfenilo,

- cuando R^1 es hidrógeno, R^2 es 2,6-dimetilfenilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es metilbencilo,

15 - cuando R^1 es hidrógeno, R^2 es 4-metilfenilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es 4-metilfenilo,

- cuando R^1 es hidrógeno, R^2 es 4-metilfenilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es metilbencilo,

- cuando R^1 es hidrógeno, R^2 es ciclohexilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es 4-metilfenilo,

20 - cuando R^1 es hidrógeno, R^2 es ciclohexilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es metilo,

- cuando R^1 es metilo, R^2 es ciclohexilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es 4-metilfenilo,

- cuando R^1 es metilo, R^2 es ciclohexilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es metilbencilo,

25

- cuando R^1 es metilo, R^2 es ciclohexilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es metilo,

- cuando R^1 es metilo, R^2 es ciclohexilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es ferrocenilo,

5 - cuando R^1 es metilo, R^2 es metilbencilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es 4-metilo,

- cuando R^1 es hidrógeno, R^2 es 4-metilfenilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es el grupo (*),
definido en la reivindicación 1, en el que R^1 es hidrógeno, R^2 4-metilfenilo y R^3
hidrógeno,

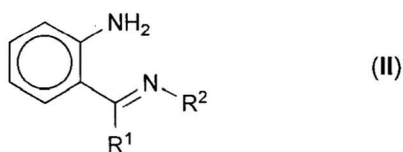
10

- cuando R^1 es metilo, R^2 es ciclohexilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es el grupo (*), definido
en la reivindicación 1, en el que R^1 es metilo, R^2 ciclohexilo y R^3 hidrógeno; y

- cuando R^1 es metilo, R^2 es ciclohexilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es el grupo (**), definido
15 en la reivindicación 1, en el que R^1 es metilo, R^2 ciclohexilo y R^3 hidrógeno.

3. Un procedimiento para la obtención de las sales según la reivindicación 1 ó 2,
que comprende las etapas de:

20 a) hacer reaccionar un derivado de *orto*-amino(imino)fenileno, de fórmula general
(II):



en la que R^1 y R^2 son como se han definido en la reivindicación 1.

25

que se encuentra en solución en diclorometano, con un compuesto de fórmula (III)



30 en la que R^3 y R^4 son como se han definido en la reivindicación 1.

b) añadir a la mezcla de reacción de la etapa anterior un derivado de un compuesto de fórmula (IV) soluble en disolventes orgánicos;



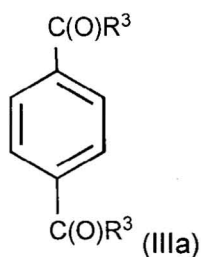
5

en la que X es CF_3SO_3^- , BF_4^- , PF_4^- o 2,4,6-trinitrofenolato.

c) aislar y purificar el compuesto de fórmula (I) formado en la etapa anterior.

4. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que en la etapa a) cuando R^3 y R^4 son metilo, el disolvente empleado es acetona en lugar de diclorometano.

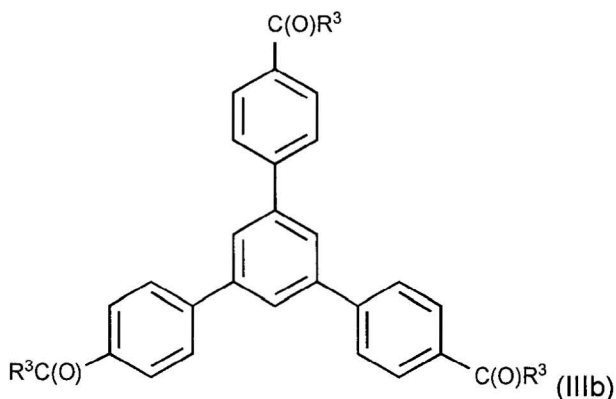
5. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que en la etapa a) cuando el compuesto de fórmula (III) se sustituye por el compuesto de fórmula (IIIa):



15 en la que R^3 es como se ha definido en la reivindicación 1,

se obtienen las sales de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, que contienen el grupo cíclico (*) definido en la reivindicación 1.

20 6. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que en la etapa a) cuando el compuesto de fórmula (III) se sustituye por el compuesto de fórmula (IIIb):



en la que R^3 es como se ha definido en la reivindicación 1,

se obtienen las sales de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, que contienen el grupo cíclico (**) definido en la reivindicación 1.

5 7. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en el que la temperatura de reacción es temperatura ambiente.

8. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, en el que el tiempo de reacción es de 1 a 24 horas.

10



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201031273

②② Fecha de presentación de la solicitud: 20.08.2010

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **C07D239/74** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	F PORTELA-CUBILLO et al., Journal Organic Chemistry 2009, vol 74, págs 4934-4942. "Microwave-promoted synthesis of quinazolines and dihydroquinazolines from 2-aminoarylalcanone O-phenyl oximes", resumen, tablas 2 y 4, esquema 5.	1-8
A	P WIKLUND et al., Organic Biomolecular Chemistry 2003, vol 1, págs 367-372. "Ring forming reactions of imines of 2-aminobenzaldehyde and related compounds".	1-8

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
15.09.2011

Examinador
P. Fernández Fernández

Página
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CAS, REGISTRY

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 15.06.2011

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-8	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-8	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	F PORTELA-CUBILLO et al., Journal Organic Chemistry 2009, vol 74, págs 4934-4942. "Microwave-promoted synthesis of quinazolines and dihydroquinazolines from 2-aminoarylalcanone O-phenyl oximes", resumen, tablas 2 y 4, esquema 5.	2009

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud se refiere a una sal de 1,2-hidroquinazolinio sustituida de fórmula general (I) (ver reivindicaciones 1 y 2), en la que el anión es, entre otros, CF_3SO_3^- y a un procedimiento para la obtención de dichas sales que consiste en hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) y formar la sal mediante el derivado de fórmula (IV) según las reivindicaciones 3-8.

El documento D1 se considera el más próximo del estado de la técnica; divulga la síntesis de dihidroquinazolininas a partir de la feniloxima de 2-aminoarilalcanonas iniciando la reacción mediante microondas y utilizando ZnCl_2 en el medio de reacción (ver resumen página 4934 de D1 y tablas 2 y 4 así como esquema 5). Las dihidroquinazolininas que se obtienen en D1 son del tipo de las descritas en la solicitud, sin embargo no se divulga en D1 la obtención de las sales y tampoco estos compuestos con el N cuaternizado, además el procedimiento de obtención que se describe en la solicitud también es nuevo, en éste no se utiliza microondas ni está presente en el medio de reacción el ZnCl_2 .

Puesto que las sales de la reivindicación 1 de la solicitud no se han encontrado divulgadas anteriormente y el procedimiento de obtención se diferencia del divulgado en D1, se considera que las reivindicaciones 1-8 de la solicitud cumplen los requerimientos de novedad y actividad inventiva establecidos en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.